

2013/30/7B

厚生労働科学研究費補助金  
第3次対がん総合戦略研究事業

がん治療のための革新的新技術の開発  
及び臨床応用に関する総合的な研究

平成22～25年度 総合研究報告書

研究代表者 大江 裕一郎

平成 26 (2014) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金  
第3次対がん総合戦略研究事業

がん治療のための革新的新技術の開発  
及び臨床応用に関する総合的な研究

平成22年～25度 総合研究報告書

研究代表者 大江 裕一郎

平成26 (2014) 年 3月

# 目 次

I. 研究班構成員名簿	.....	1
II. 平成22～25年度総合研究報告		
がん治療のための革新的新技術の開発及び臨床応用に関する総合的な研究	.....	2
国立がん研究センター東病院		大江 裕一郎
III. 分担研究報告		
1. 高度進行胃癌化学療法奏効例に対する安全な手術法の開発	.....	12
愛知県がんセンター		木下 平
2. 高精度陽子線治療のための新技術開発	.....	16
国立がん研究センター東病院臨床開発センター粒子線医学開発分野		西尾 禎治
3. 高精度放射線治療を含む臨床研究における精度管理システムの開発	.....	28
国立がん研究センター中央病院 放射線治療科		角 美奈子
4. 切除不能肺悪性腫瘍に対するラジオ波熱凝固療法に関する研究	.....	33
国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科		渡辺 俊一
5. Precision-guided surgery (PGS : 精密誘導手術) を誘導する技術の開発	.....	39
東京女子医科大学先端生命医科学研究所		伊関 洋
6. 早期胃癌に対する合理的治療法の開発	.....	43
がん研究会有明病院 消化器外科		佐野 武
7. 泌尿器科がんに関する新しい手術法の開発に関する研究	.....	45
国立がん研究センター中央病院 泌尿器・後腹膜腫瘍科		藤元 博行
8. 科学的根拠に基づくがん免疫療法の開発	.....	48
国立がん研究センター早期・探索臨床 研究センター 免疫療法開発分野		中面 哲也
9. 科学的・行政的背景をふまえた、細胞免疫療法の臨床開発	.....	56
国立がん研究センター早期・探索臨床 研究センター 免疫療法開発分野		平家 勇司
10. がん特異的蛍光発現ウイルス製剤による診断研究	.....	61
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器外科学		藤原 俊義
11. WT1 ペプチド癌ワクチンの開発	.....	65
大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学		杉山 治夫

12. 体幹部定位照射における新しい計画・照射技術の開発 広島大学大学院医歯薬保健学研究院放射線腫瘍学	永田 靖	……76
13. 死亡率ゼロを目指す膵頭十二指腸切除術と術後管理法の開発 国立がん研究センター東病院肝胆膵外科	高橋 進一郎	……80
14. Stage II/III 食道がんに対する新しい化学放射線療法の開発に関する研究 国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター	大津 敦	……85
15. 頭頸部癌に対する革新的診断と治療技術の開発に関する研究 国立がん研究センター東病院消化管内視鏡科	矢野 友規	……87
16. 分子標的治療薬を中心とする革新的がん治療法の評価法に関する研究 近畿大学医学部 特任教授	西條 長宏	……90
17. 局所再発癌に対する合理的な手術法の開発 国立がん研究センター中央病院 下部消化管外科	森谷 亘皓	……92
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表		……95
V. 研究成果の刊行物・別刷		……106

## I. 研究班構成員名簿

がん治療のための革新的新技術の開発  
及び臨床応用に関する総合的な研究班

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	大江 裕一郎	国立がん研究センター東病院	科長 副院長
研究分担者	木下 平	愛知県がんセンター	総長
	西尾 禎治	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター	ユニット長
	角 美奈子	国立がん研究センター中央病院	医長
	渡辺 俊一	国立がん研究センター中央病院	医長
	伊関 洋	東京女子医科大学先端生命医科学研究所	教授
	佐野 武	がん研究会有明病院	部長
	藤元 博行	国立がん研究センター中央病院	科長
	中面 哲也	国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター	分野長
	平家 勇司	国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター	ユニット長
	藤原 俊義	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	教授
	杉山 治夫	大阪大学大学院医学系研究科	教授
	永田 靖	広島大学大学院医歯薬保健学研究院	教授
	高橋進一郎	国立がん研究センター東病院	医長
	大津 敦	国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター	センター長
	矢野 友規	国立がん研究センター東病院	医長
	西條 長宏	近畿大学医学部（平成22～23年度）	特任教授
森谷 亘皓	国立がん研究センター中央病院（平成22～23年度）	科長	

## Ⅱ. 平成22～25年度総合研究報告

がん治療のための革新的新技術の開発及び臨床応用に関する総合的な研究

研究代表者 大江 裕一郎 国立がん研究センター東病院 呼吸器内科長 副院長

研究要旨

革新的な診断、治療法の開発により治療成績のさらなる向上を目指すことを目的として、1) 診断、2)外科治療、3) 放射線治療、4) ウイルス療法・免疫療法・ラジオ波熱凝固療法などの新治療の分野で、がん治療のための革新的新技術の開発及び臨床応用に関する総合的な研究を実施した。赤外線拡大内視鏡（ME-IRI）およびNBI併用拡大内視鏡（ME-NBI）を使用して、早期胃癌の深達度診断が術前により正確に実施可能となればより安全確実な胃がんに対する縮小治療が提供可能になると期待される。アミノレブリン酸（5-ALA）を用いた光線力学診断が可能となれば、一般内視鏡医や耳鼻科医でも早期がんの診断が容易に行えるようになり、死亡率の低下につながるものと期待される。従来手術適応のなかった進行がんでも薬物療法の進歩によりdown-stagingを行った後に手術を追加することにより、治癒や長期生存が得られる可能性が期待できる。放射線治療陽子線ワンショット照射などの照射技術の開発、体幹部定位照射・強度変調放射線治療（IMRT）・強度変調回転放射線治療（VMAT）などの高精度放射線治療の開発・適応拡大もがんの治療成績向上およびがん患者のQOL向上に寄与するものと期待される。ウイルス療法・免疫療法・ラジオ波熱凝固療法など手術、放射線治療、薬物治療などの従来のがん治療とは異なる斬新な発想に基づいた革新的技術による治療法の開発は、がんの克服、がん患者のQOL向上のために重要で、がん特異抗原を標的とするペプチドワクチン免疫療法、肺がんに対するラジオ波熱凝固療法（RFA）など従来のがん治療とは異なる革新的新技術による治療法の開発および適応拡大はがん治療に画期的な進歩をもたらす可能性を秘めている。

研究分担者

木下 平 愛知県がんセンター 総長  
西尾 禎治 国立がん研究センター東病院  
臨床開発センター粒子線医学開発分  
野 ユニット長  
角 美奈子 国立がん研究センター中央病院  
放射線治療科 医長  
渡辺 俊一 国立がん研究センター中央病院  
呼吸器外科 医長  
伊関 洋 東京女子医科大学先端生命医科学  
研究所 教授  
佐野 武 がん研究会有明病院 消化器外科  
消化器外科部長  
藤元 博行 国立がん研究センター中央病院  
泌尿器・後腹膜腫瘍科 科長  
中面 哲也 国立がん研究センター早期・探索臨  
床 研究センター免疫療法開発分長  
平家 勇司 国立がん研究センター早期・探索臨床  
研究センター 免疫療法開発分野ユニ  
ット長  
藤原 俊義 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
消化器外科学 教授  
杉山 治夫 大阪大学大学院医学系研究科機能診断  
科学 教授

永田 靖 広島大学大学院医歯薬保健学研究院  
放射線腫瘍学 教授  
高橋進一郎 国立がん研究センター東病院  
肝胆膵外科 病棟医長  
大津 敦 国立がん研究センター早期・探索臨床  
研究センター長  
矢野 友規 国立がん研究センター東病院  
消化管内視鏡科 医長  
西條 長宏 近畿大学医学部 特任教授  
森谷 亘皓 国立がん研究センター中央病院  
下部消化管外科 科長

A. 研究目的

本研究では革新的な診断、治療法の開発によりがん種別、病期別の治療成績のさらなる向上を目指すことを目的として、1) 診断、2)外科治療、3) 放射線治療、4)ウイルス療法・免疫療法・ラジオ波熱凝固療法などの新治療の分野で、がん治療のための革新的新技術の開発及び臨床応用に関する総合的な研究を実施する。

B. 研究方法

1) 診断  
ウイルス製剤のがん診断・治療への応用の研究で



は、アデノウイルス 5 型を基本骨格とし、ウイルス増殖に必須の E1 遺伝子を 80%以上のヒト悪性腫瘍でその活性の上昇が認められているテロメラーゼのプロモーターで制御することで、癌細胞のみで増殖し GFP 遺伝子を発現するように改変された国産のウイルス製剤であるテロメスキャン (OBP-401) を用いて、進行胃癌症例 31 例において、開腹手術あるいは腹腔鏡補助下手術の際に、同意を得た上で腹腔洗浄液を採取し、テロメスキャンを感染させて GFP 陽性細胞と細胞診陽性の癌細胞の検出感度を検討した。生細胞数の比率や細胞診陽性の癌細胞の viability、さらに予後との相関などを検討した。

国立がん研究センター東病院にて治療された食道癌(Stage I~III)患者を NBI による頭頸部サーベイランス導入前 (1992 年 10 月~2000 年 12 月) と導入後 (2006 年 1 月~2008 年 12 月) に分けて同時性頭頸部表在癌の頻度、異時性頭頸部進行癌の合併頻度、異時性癌による喉頭機能喪失、頭頸部癌死の頻度を比較検討した。

拡大内視鏡で大型不規則血管 (caliber variation, CV) を認める症例では T1b 浸潤の可能性がきわめて高く、ME-IRI を用いるとその pooling の発色パターンにより診断できる可能性がある。これを検討するため、拡大赤外線内視鏡を用いた早期胃癌の深達度診断の研究では、前向き第 2 相試験を開始した。早期胃癌患者に対し、通常の内視鏡観察の後、ME-IRI 監視下に ICG を静注して標的病変付近の蛍光を観察する。IRI の発光が認められた部位では ME-NBI 画像に切り替えて撮像し、静止画像と動画をファイリングする。2 人以上の医師により診断を行い、手術後の切除標本病理結果と正確に対比した。

## 2) 外科治療

高高度進行胃癌化学療法奏功例に対する手術療法に関する研究は、高度進行胃癌化学療法奏功例に対する、安全で有効な手術療法の開発を目的としている。愛知県がんセンター中央病院における 2001年4月~2008年7月のStageIV胃癌治療例430例について、StageIVとなる因子による切除の適応の差について検討した。肝転移(H)、リンパ節転移(N)、腹膜転移(P)など、StageIVとなる因子別に、全体の生存成績を比較すると共に、それぞれの因子別に胃切除例、非切除例の予後を比較した。安全な膵頭十二指腸切除法の開発の研究では、Soft pancreas 症例における適切な膵切除法の検討および CT perfusion image を用いた膵線維化診断の検討を行った。膵臓非腫瘍部の硬さ (soft pancreas) は膵液瘻発生の強い予測因子であることは本研究や過去の報告で明らかになっている。しかし膵臓の硬さの定量化に関する方法論は定まっていない。一方膵の硬さは膵臓の線維化と強い相関関係を持っていることから、膵の線維化を定

量することにより硬さの定量化が可能と考えられる。そこで CT perfusion image を用いて膵内の血流動態を調べることにより膵線維化の定量化が可能か前向き研究を行った。膵頭十二指腸切除予定 20 例について 320 列 MDCT を用いた CT perfusion image により動脈血流量 (arterial flow ; AF)、血液通過時間 (mean transit time ; MTT) を測定した。膵断端の顕微鏡学的な線維化割合 (fibrosis ratio)、腺組織割合 (grand ratio)、脂肪織割合 (fat ratio)、微小血管密度 (micro vessel density) を画像解析装置により算出し AF、MTT との相関を検討した。また AF、MTT と術後膵液瘻の相関を検討した。

ロボット支援前立腺全摘の有効性はどうかやったら検証できるのか、という問題意識に基づき、開腹前立腺全摘においては偏差が大きい項目があることに着目した。手術療法において偏差が大きいというのは、ばらつきがあり安定していないストレスのある困難な方法であることを現していると判断したためである。この解析に基づきロボット支援前立腺全摘に関する研究計画書を作成し、倫理審査委員会で 2012 年 8 月に承認され現在試験を続行している。

## 3) 放射線治療

陽子線ワンショット照射法での陽子線は大強度であるため、その照射時間は非常に短時間で、照射中のビーム変動を計測できる線量分布計測システムが開発要素の一つとなる。的確に腫瘍へ照射することが要求されるため、照射される線量分布測定に高い位置分解能が必要となる。高精度陽子線治療のための新技術開発の研究では、これらの要求を満足する特性を持つプラスチックシンチレータを用いた線量分布計測システムの立案・設計を行い、プロトタイプの製作を行う。製作したプロトタイプ線量分布計測システムを用いた基礎検証を実施した。

悪性胸膜中皮腫にて胸膜肺全摘術を施行した 9 例に VMAT で術後照射を行った。放射線治療は、患側胸部全体を臨床標的体積 (CTV) として、これに 1-1.5cm のマージンを追加して計画標的体積 (PTV) とした。治療計画は Eclipse 装置 (Varian) を用い 3 アークのビームを設定し、処方線量は D95 処方にて 1 回 1.8Gy、総線量は 50.4-54Gy (中央値 54Gy) とした。

体幹部定位照射における新しい計画・照射技術の開発に関する研究では、2010年10月から2013年2月までに VMAT を施行した上咽頭がん患者 17 例について治療効果および有害事象を解析した。放射線治療は全例で VMAT 2 arc で行い、13 例で SIB 法を、3 例で two step 法を用いた。処方線量は PTV の D95 を 70Gy35 分割とした。

臨床病期 II-III の胸部食道がん初回治療例で、75 歳以下 PS0-1、臓器機能保持症例で書面でのインフ

オームドコンセントが得られた症例を対象に、S-1: 40-80mg/m<sup>2</sup>を2週間内服、2週間休薬、シスプラチンをday 1に75 mg/m<sup>2</sup>投与を4週毎に繰り返し、放射線照射は1.8Gyを計28回総量50.4Gy照射を実施した。第I相試験部分のprimary endpointは各投与レベルでのDLT発生率。第II相部分のPrimary endpointはCR率(独立した効果判定委員会で判定)、secondary endpointは全生存期間、無像悪生存期間、有害事象の頻度とした。

#### 4) ウイルス療法・免疫療法・ラジオ波熱凝固療法など

Telomelysinはウイルスの生活環に由来する巧妙な分子機構を基盤とする遺伝子改変生物製剤であり、従来の抗癌治療とは全く異なる作用機序を有することから独創性の高いシーズである。

Telomelysinは癌細胞の放射線によるDNA傷害の修復を阻害することで放射線感受性を増強し、また腫瘍内に投与されたTelomelysinはリンパ流に乗って所属リンパ節領域に拡散する。抗癌剤併用ウイルス療法の前臨床研究では食道癌細胞株をはじめとして各種癌細胞、肉腫細胞などを用いて、各種抗癌剤とTelomelysinの併用効果を検討した。容量依存曲線を作成し、CI (combination index) を算出することで相乗効果の確認を行った。また、抗癌剤先行、Telomelysin先行、あるいは同時投与など投与スケジュールと投与量を比較し、至適プロトコルを検討した。

WT1 ペプチドワクチンとしては、HLA-A\*2402 拘束性改変型 WT1 ペプチド 3.0 mg / body + モンタナイド・アジュバントのエマルジョンを用い、切除不能進行性膵癌に対する WT1 + ジェムザール対ジェムザール単独のランダム化第II相試験を実施中である。HLA-A※24 : 02 あるいは HLA-A※02 : 01 陽性の切除不能進行性膵癌患者 150 名をジェムザール標準療法に WT1 ペプチドワクチンを 2 週間毎に投与する群と、ジェムザール標準療法群とに、1 : 1 で非盲検ランダム化する。primary endpoint として 1 年生存率、secondary endpoint として全生存率を検討する。

科学的根拠に基づくがん免疫療法の開発に関する研究では、さらに強力な免疫細胞療法の開発を目的に、PBMC をペプチドとゾレドロン酸で共刺激することにより、ペプチド特異的 CTL と  $\gamma\delta$ T 細胞の大量培養法を確立してきた。機能解析の結果、 $\gamma\delta$ T 細胞は肝細胞がんに対して細胞傷害活性を示し、ゾレドロン酸前処理によりその効果は増強した。両者の相加効果も検証し、現在臨床試験の計画を検討中である。

外科切除・放射線治療非適応と判断された肺悪性腫瘍を対象として局所麻酔下にラジオ波熱凝固療法 (radiofrequency ablation: RFA) を施行した。局所麻酔の後、CT 透視下に病変の位置を同定、穿刺針を挿入し焼灼を行った。CT を撮像し病変

周囲に全周性にスリガラス上の濃度上昇 (surrounding GGA) が生じたことを確認して終了とする。翌日の胸部 x 線写真にて問題がなければ退院とする。その後外来にて CT、採血による経過観察を 3 か月ごとに 3 年間以上行う。本治療は自由診療として行われ、有害事象のための費用ならびに入院費用は全て保険適応外で全額患者負担となる。

#### (倫理面への配慮)

動物実験においては必要最少動物数を用いるとともに適正な飼育を行う。ト殺は苦痛を伴わないよう配慮するとともに大きな腫瘍を担がん状態で長期飼育し苦痛を与えるような事はしない。臨床試験はヘルシンキ宣言に基づく臨床研究の倫理指針に準じ各施設の臨床試験審査委員会の許可の下に行う。また独立効果安全性評価委員により研究の続行、停止に関するアドバイスを受ける。個人情報保護には十分注意する。

### C. 研究結果

#### 1) 診断

ウイルス製剤のがん診断・治療への応用の研究では、31例の胃癌患者の手術の際に腹腔洗浄液中の細胞を回収し、遠心にてペレットを形成した。細胞のviabilityは19.75%から99.8%であった。初期15例では1×10<sup>4</sup> plaque forming units (PFU)のTelomeScanを感染させ、24時間培養後、蛍光顕微鏡にてGFP発現細胞をカウントした。Multiplicity of infection (MOI)は0.00027から0.31であり、細胞診Class Vの1例では39個のGFP発現細胞が検出されたが、2例のClass V、1例のClass IV症例ではGFP細胞陰性であった。16例目では洗浄液中の生細胞数をカウントしてTelomeScanを10 MOIに固定して感染させた。細胞診はClass IIであったが、1000個以上のGFP陽性細胞が認められた。17例目から31例目までは1 MOIに固定して検討を行ったが、Class V 7例のうち5例で1000個以上、1例で1個、1例で陰性であった。予後との相関では、GFP陽性細胞が10個以上みられた症例は7例であり、そのうち5例は死亡、1例は細胞診が陰性であったがGFP陽性細胞は1000個以上認められており、術後半年で卵巣転移と腹膜播種を来した。また、死亡例中1例は細胞診陽性でGFP陽性細胞1000個以上みられ、胃切除を行ったが術後3ヶ月で再発し術後8ヶ月目に死亡した。GFP陽性細胞が0あるいは1個で細胞診がClass IVあるいはVであった6例中5例は、術後1~2年になるが化学療法を受けながら生存中である。TelomeScanにより進行胃癌腹膜播種患者において、腹腔内浮遊癌細胞を可視化することができ、予後との相関がみられる可能性が示唆され

た。

NBI導入前（1992年—2000年）328例と導入後372例（2006年—2008年）を比較検討した。導入前は治療前に指摘された同時性表在癌の頻度が1例（0.3%）だったのに対して、導入後では14例（3.8%）認めた。いずれの群も観察期間中央値5年を経て、発見された異時性頭頸部癌は導入前3.9%、導入後8.5%で導入後で有意に多かった。さらに、導入前は、多くの症例が進行頭頸部癌で症状が出てから発見されており、頭頸部癌による死亡例も6例（2.4%）認めたのに対してNBI導入後の症例では異時性頭頸部進行癌が発見された症例は認めなかった。

早期胃癌に対する合理的縮小手術を目的としてME-IRIおよびME-NBIを使用して、早期胃癌の深達度診断を検討した研究では平成24年に倫理委員会の承認をうけ、ME-IRI、ME-NBI併用の内視鏡検査の前向試験を開始した。平成26年1月現在で、計21例に対してICGを静脈注射し、経時的に赤外光観察を行い、同時にME-NBI観察を行った。その後の手術標本病理結果では、19例が深達度はT1b以深であり、NBIでは全例にCVが確認でき、CVへのpoolingは16例、病巣内のpoolingは20例で見られた。

## 2) 外科治療

切除不能高度進行胃がんに対し抗がん剤治療を行った結果、down-stagingが得られ切除が可能になり、切除手術を行った結果、長期生存が得られた症例の報告も散見される。これらのdown-staging症例に対する手術治療の適応、手術のタイミング、切除可能な場合の術式に関してretrospectiveに過去の症例を用い、どのような症例に手術療法を行うのが有効かの解析を行った。愛知県がんセンター中央病院のStage IV胃がん治療例を解析した結果、原発巣切除の有無のハザード比が大きい因子として、組織型分化型、奏効度CR/PR、奏効期間90日以上が挙げられた。そこで、この条件を満たす化学療法施行例85例について、非切除例と切除例の予後を年齢、性別、転移部位個数、PSによるmatched-pair analysisを用いて検討した結果、非切除例の3年生存率23%に対し、切除例では61%と有意に良好であった。単一因子のみのStageIV R2症例について検討すると、H症例では長期生存は少なく、N/P症例でごく少数の長期生存を認めたが、MSTはそれぞれH/N/Pが393日/314日/436日と大きな差を認めなかった。各因子別に胃切除の有無による生存成績の差について検討すると、H因子では胃切除例/非切除例のMSTが841/366日、N因子では982/302日、P因子では579/374日と、どの因子においても胃切除群の予後が良好であり、各

因子別に大きな差を認めなかった。

CT perfusion imageを用いた腓線維化診断の研究では、動脈血流量（AF）は腺組織割合（grand ratio）（ $r=0.48$ ）と正の、線維化割合（fibrosis ratio）（ $r=-0.68$ ）、微小血管密度（micro vessel density）（ $r=-0.57$ ）と負の相関を示し、血液通過時間（MTT）はgrand ratio（ $r=-0.46$ ）と負の、fibrosis ratio（ $r=0.72$ ）、vessel density（ $r=0.59$ ）と正の相関を示した。一方脂肪織割合（fat ratio）はAF（ $r=-0.29$ ）、MTT（ $r=0.25$ ）と有意な相関を示さなかった。腓液瘻症例と腓液瘻を起こさなかった症例でAF、MTTを比較すると、腓液瘻症例においてAFは有意に高値（107.0 vs. 37.1 ml/min/dl）、MTTは有意に低値（12.4 vs. 43.0 s）であった。以上の結果よりCT perfusion imageによる腓線維化（腓臓非腫瘍部の硬さ）の定量化は一定程度可能と考えられる。

ロボット支援前立腺全摘の研究計画作成にあたっては開腹前立腺全摘におけるばらつきの大きい項目を改善できれば有効性を証明できるのではとのコンセプトにたどり着いた。開腹前立腺全摘で標準偏差を大きな項目は出血量、尿道留置カテーテル留置期間、入院期間であった。ロボット支援前立腺全摘においては出血量に関してはロボット支援前立腺全摘が気腹を行うことから気腹圧により静脈出血がコントロール可能であり、出血量はあきらかに減少すると予想された。リンパ瘻に関しても腹膜を切開することにより減少する。従って正確な操作が狭い空間で行うことが必要な尿道膀胱吻合において本装置の安全性、有効性をprimary endpointとして検討することを目的とした。目標症例数250例、登録期間3年として研究を開始し、現報告書作成時に40例に対して本手術を実施している。

## 3) 放射線治療

高精度陽子線治療のための新技術開発として、肺がんなど動く腫瘍に対する高精度陽子線治療を実現可能とする陽子線ワンショット照射の研究開発を実施した。陽子線加速器から発生する大強度陽子線を活用し、腫瘍位置及び照射領域をリアルタイムイメージングしながら照射する方法である。腫瘍位置及び照射領域のリアルタイムイメージングのハードの開発を重点的に実施してきた。開発したプロトタイプ動的腫瘍位置確認システムでは、X線透視画像による体内の腫瘍位置観測のために、フラットパネル検出器のプロトタイプシステムとして、浜松ホトニクス製のフラットパネルセンサ（C10900D）を採用した。構築した本センサとセンサからの出力データを制御する回路系、PC系を備えた計測システムを利用してX線照射実験を行った。X線発生装置及び金マーカーを刺入した動

体ファントムを用いて、開発したシステムの動的マーカー位置の検出を行い、得られたデータ解析から確認精度の検証を実施した。

強度変調回転放射線治療 (VMAT)は照射装置を回転させながら強度変調放射線治療 (IMRT)を行う最新技術である。特に頭頸部癌や胸膜中皮腫においては、従来より被曝線量を軽減し、かつ短時間にIMRT照射を行うことが可能となり、IMRTの適応拡大が期待される。悪性胸膜中皮腫を対象にCDDP+PEM化学療法+胸膜肺全摘術後のVMATを9例に実施し、健側肺への平均線量を8Gy以下に制限可能であることが示された。上咽頭がん患者17例に施行したVMATの成績では、従来のIMRTに比し、低MU値での治療が可能で、照射時間はIMRTの約20分から約5分と著明な短縮が得られた。次に観察期間中央値18ヶ月にて、2年全生存/無再生存/局所領域制御率は82%/54%/92%であった。再発は局所領域/遠隔を1/4例に認めた。 $\geq$ G3急性期有害事象は粘膜炎/嚥下困難/皮膚炎を9/8/6例に認めた。晩期有害事象としてG4の喉頭浮腫を1例に認めた。G2の口内乾燥はCRT終了時及び最終観察日でそれぞれ94%、13%に認めたがG3以上の口内乾燥は認めなかった。

臨床病期II/III (T4を除く)食道がんに対するS-1+CDDPを同時併用する化学放射線療法の第I/II相試験では安全性に大きな問題はなく治療関連死亡も発生していない。さらに、以前のFPによるCRT (JCOG9906)で5%にみられた晩期毒性による死亡も観察期間中央値が3年を超える現時点まで1例も発生していない。2013年に独立効果判定委員会で画像効果判定を実施したが、primary endpointのCR率は60%とヒストリカルコントロールのJCOG9906とほぼ同様のCR率であり、本試験での期待CR率を達成することができなかった。しかし、観察期間中央値3.5年での登録44例全体での3年生存率66%、無増悪生存率49%と従来のJCOG9906での45%、33%を大きく上回る良好な成績が得られている。現在CRT後のサルベージ治療などに関するデータを解析中である。

#### 4) ウイルス療法・免疫療法・ラジオ波熱凝固療法など

抗癌剤併用ウイルス療法の前臨床研究では上皮系腫瘍細胞として、食道癌細胞株 (TE8、SEG1)を用いて検討を行ったところ、Telomelysinと5-FU、シスプラチンの併用でTE8ヒト食道扁平上皮癌細胞株、SEG1ヒト食道腺癌細胞株、いずれでも相乗効果が認められた。また、抗がん剤先行、同時投与、Telomelysin先行の3パターンを比較したところ、Telomelysin先行後に抗癌剤を投与するスケジュールにおいて、より効果的な相乗効果を認めた。

非上皮系腫瘍細胞として骨肉腫細胞株 (HOS、MNNG/HOS、143B、SaOS-2)を用いて、各種抗癌剤 (シスプラチン、5-FU、ドキソルビシン)とTelomelysinの併用効果を検討したところ、Telomelysinとドキソルビシン、シスプラチンの併用ですべての骨肉腫細胞で相乗効果が認められた。

切除不能進行性膀胱癌に対するWT1+ジェムザール対ジェムザール単独の非盲検ランダム化第II相臨床研究は、現在進行中で、26年度中に中間解析を予定している。副作用としては、ジェムザールと考えられる副作用以外の副作用は見られていない。

科学的根拠に基づくがん免疫療法の開発に関する研究では、さらに強力な免疫細胞療法の開発を目的に、PBMCをペプチドとゾレドロン酸で共刺激することにより、ペプチド特異的CTLと $\gamma\delta$ T細胞の大量培養法を確立してきた。機能解析の結果、 $\gamma\delta$ T細胞は肝細胞がんに対して細胞傷害活性を示し、ゾレドロン酸前処理によりその効果は増強した。両者の相加効果も検証し、現在臨床試験の計画を検討中である。

2007年3月～2013年12月までに98症例111病変に対してRFA治療を施行した。年齢は18～93歳 (中央値75歳)。同時に治療された結節数は最大3病変。手術非適応の理由としては低肺機能が最も多かった。RFA治療後局所再発は25病変 (23%)に認められ、うち8例、8結節に局所再発巣に対する再RFAが施行され、3例に摘出手術、1例に陽子線治療が施された。治療後合併症は43例に認められ、うち32例 (29%)は気胸、ほかに肺炎2例、出血1例、膿胸1例があったがすべて保存的に軽快していた。治療関連死亡例はなかった。在院日数は2～12日 (中央値3日)であった。

#### D. 考察

手術、放射線治療、薬物治療などの従来のがん治療とは異なる斬新な発想に基づいた革新的技術による治療法の開発は、がんの克服、がん患者のQOL向上のために重要である。テロメラゼ活性依存性のがん細胞のみで選択的に増殖して腫瘍融解を引き起こすウイルス製剤Telomelysinによるがん治療、がん特異抗原を標的とするペプチドワクチン免疫療法、肺がんに対するラジオ波熱凝固療法 (RFA) など従来のがん治療とは異なる革新的新技術による治療法の開発および適応拡大はがん治療に画期的な進歩をもたらす可能性を秘めている。

陽子線ワンショット照射などの照射技術の開発、体幹部定位照射・強度変調放射線治療 (IMRT) ・強度変調回転放射線治療 (VMAT) などの高精度放射線治療の開発・適応拡大もがんの治療成績

向上およびがん患者のQOL向上に寄与するものと期待される。

赤外線拡大内視鏡、NBI併用拡大内視鏡を用いた早期胃がんの深達度評価法、頭頸部がんおよび早期消化管がんに対するアミノレブリン酸を用いた光線力学診断の開発により手術の適正化および早期発見により低侵襲治療が可能になると期待される。

## E. 結論

### 1) 診断

赤外線拡大内視鏡 (ME-IRI) およびNBI併用拡大内視鏡 (ME-NBI) を使用して、早期胃癌の深達度診断が術前により正確に実施可能となればより安全確実な胃がんに対する縮小治療が提供可能になると期待される。

アミノレブリン酸 (5-ALA)を用いた光線力学診断が可能となれば、一般内視鏡医や耳鼻科医でも早期がんの診断が容易に行えるようになり、死亡率の低下につながるものと期待される。

### 2) 外科治療

現在、外科治療の研究は縮小手術が主流となっているが、従来手術適応のなかった進行がんでも薬物療法の進歩によりdown-stagingを行った後に手術を追加することにより、治癒や長期生存が得られる可能性が期待できる。また、難治がんの代表である膵がんの手術がさらに安全に実施できるようになれば、膵がんの治療成績向上に寄与するものと期待される。

### 3) 放射線治療

陽子線ワンショット照射などの照射技術の開発、体幹部定位照射・強度変調放射線治療 (IMRT) ・強度変調回転放射線治療 (VMAT) などの高精度放射線治療の開発・適応拡大もがんの治療成績向上およびがん患者のQOL向上に寄与するものと期待される。

### 4) ウイルス療法・免疫療法・ラジオ波熱凝固療法など

手術、放射線治療、薬物治療などの従来のがん治療とは異なる斬新な発想に基づいた革新的技術による治療法の開発は、がんの克服、がん患者のQOL向上のために重要である。がん特異抗原を標的とするペプチドワクチン免疫療法、肺がんに対するラジオ波熱凝固療法 (RFA)、Telomelysinを用いたウイルス療法など従来のがん治療とは異なる革新的新技術による治療法の開発および適応拡大はがん治療に画期的な進歩をもたらす可能性を秘めている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hishida T, Yoshida J, Ohe Y, Aokage K, Ishii G, Nagai K. Surgical Outcomes after Initial Surgery for Clinical Single-station N2 Non-small-cell Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2014, 44(1):85-92.
- 2) Kirita K, Ishii G, Matsuwaki R, Matsumura Y, Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Ohe Y, Nagai K, Ochiai A. Identification of biological properties of intralymphatic tumor related to the development of lymph node metastasis in lung adenocarcinoma. *PLoS One.* 2013, 23;8(12):e83537.
- 3) Ogawa T, Niho S, Nagai S, Kojima T, Nishimura Y, Ohe Y, Kondo N, Yamaguchi T, Endo K, Izumi K, Minami H. Moderate renal dysfunction may not require a cisplatin dose reduction: a retrospective study of cancer patients with renal impairment. *Int J Clin Oncol.* 2013, 8(6):977-82.
- 4) Takahashi A, Ishii G, Kinoshita T, Yoshida T, Umemura S, Hishida T, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Ohe Y, Nagai K, Ochiai A. Identification of prognostic immunophenotypic features in cancer stromal cells of high-grade neuroendocrine carcinomas of the lung. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013, 139(11):1869-7.
- 5) Yoshida T, Ishii G, Goto K, Yoh K, Niho S, Umemura S, Matsumoto S, Ohmatsu H, Nagai K, Ohe Y, Ochiai A. Solid predominant histology predicts EGFR tyrosine kinase inhibitor response in patients with EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013, 139(10):1691-700.
- 6) Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, Hida T, Yamamoto N, Yoshioka H, Harada M, Ohe Y, Nogami N, Takeuchi K, Shimada T, Tanaka T, Tamura T. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* 2013, pii: S1470-2045(13)70142-6.
- 7) Yoshida T, Yoh K, Goto K, Niho S, Umemura S, Ohmatsu H, Ohe Y. Safety and Efficacy of Platinum Agents plus Etoposide for Patients with Small Cell Lung Cancer with Interstitial Lung Disease. *Anticancer Res.* 2013, 33(3):1175-9.
- 8) Shiozawa T, Ishii G, Goto K, Nagai K, Mimaki S, Ono S, Niho S, Fujii S, Ohe Y, Tsuchihara K, Ochiai A. Clinicopathological characteristics of EGFR mutated adenosquamous carcinoma of the lung. *Pathol Int.* 2013. 63(2):77-84.
- 9) Nishijima N, Ishii G, Nagai K, Atsumi N, Aokage K, Tokunaga Y, Ichinokawa H, Ohe Y, Ochiai A. Cancer-initiating cell marker-positive cells generate metastatic tumors that recapitulate the histology of the primary tumors. *Pathol Int.* 2013, 63: 94-101.
- 10) Niho S, Kubota K, Nihei K, Sekine I, Sumi M, Sekiguchi R, Funai J, Enatsu S, Ohe Y, Tamura T.

- Dose-Escalation Study of Thoracic Radiotherapy in Combination With Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Pemetrexed Consolidation Therapy in Japanese Patients With Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2013, 14(1):62-9.
- 11) Makihara RA, Makino Y, Yamamoto N, Yokote N, Nokihara H, Sekine I, Ohe Y, Tamura T, Yamamoto H. Gender Difference in Hematological Toxicity Among Lung Cancer Patients Receiving Amrubicin Monotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2012, 42(12):1187-91.
  - 12) Yoh K, Kubota K, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, Ohe Y. Feasibility Study of Zoledronic Acid plus Cisplatin-Docetaxel as First-line Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer with Bone Metastases. *Anticancer Res*. 2012, 32(9):4131-5.
  - 13) Niho S, Ohe Y, Ishikura S, Atagi S, Yokoyama A, Ichinose Y, Okamoto H, Takeda K, Shibata T, Tamura T, Saijo N, Fukuoka M. Induction chemotherapy followed by gefitinib and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable locally advanced adenocarcinoma of the lung: a multicenter feasibility study (JCOG 0402). *Ann Oncol*. 2012, 23(9):2253-8.
  - 14) Nakagawa K, Kudoh S, Ohe Y, Johkoh T, Ando M, Yamazaki N, Seki A, Takemoto S, Fukuoka M. Postmarketing Surveillance Study of Erlotinib in Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): An Interim Analysis of 3488 Patients (POLARSTAR). *J Thorac Oncol*. 2012, 7(8):1296-303.
  - 15) Goto Y, Sekine I, Tanioka M, Shibata T, Tanai C, Asahina H, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Kikkawa H, Ohki E, Tamura T. Figitumumab combined with carboplatin and paclitaxel in treatment-naïve Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs*. 2012, 30(4):1548-56.
  - 16) Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, Sawa T, Ishikura S, Shibata T, Fukuda H, Saijo N, Tamura T; on behalf of the Japan Clinical Oncology Group Lung Cancer Study Group. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol*. 2012, 13(7):671-8.
  - 17) Taira T, Ishii G, Nagai K, Yoh K, Takahashi Y, Matsumura Y, Kojima M, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, Takashima H, Inoue H, Ohe Y, Ochiai A. Characterization of the immunophenotype of the tumor budding and its prognostic implications in squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2012, 76(3):423-30.
  - 18) Okamoto I, Yamamoto N, Kubota K, Ohe Y, Nogami N, Murakami H, Yamaya H, Ono K, Nakagawa K. Safety and pharmacokinetic study of nab-paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs*. 2012, 30(3):1132-7.
  - 19) Horinouchi H, Sekine I, Sumi M, Ito Y, Nokihara H, Yamamoto N, Ohe Y, Tamura T. Brain metastases after definitive concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III lung adenocarcinoma: Carcinoembryonic antigen as a potential predictive factor. *Cancer Sci*. 2012, 103(4):756-9.
  - 20) Makino Y, Yamamoto N, Sato H, Ando R, Goto Y, Tanai C, Asahina H, Nokihara H, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Sugiyama E, Yokote N, Tamura T, Yamamoto H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study on amrubicin and amrubicinol in Japanese patients with lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012, 69(4):861-9.
  - 21) Shimada Y, Niho S, Ishii G, Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Ohe Y, Nagai K. Clinical features of unresectable high-grade lung neuroendocrine carcinoma diagnosed using biopsy specimens. *Lung Cancer*. 2012, 75(3):368-73.
  - 22) Sekine I, Sumi M, Ito Y, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Kubota K, Tamura T. Phase I Study of Concurrent High-Dose Three-Dimensional Conformal Radiotherapy with Chemotherapy Using Cisplatin and Vinorelbine for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012, 1;82(2):953-9.
  - 23) Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, Yamamoto N, Negoro S, Nishio K, Itoh Y, Jiang H, Duffield E, McCormack R, Saijo N, Mok T, Fukuoka M. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in Circulating Free DNA in Serum: From IPASS, a Phase III Study of Gefitinib or Carboplatin/Paclitaxel in Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2012, 7(1):115-21.
  - 24) Minami-Shimmyo Y, Ohe Y, Yamamoto S, Sumi M, Nokihara H, Horinouchi H, Yamamoto N, Sekine I, Kubota K, Tamura T. Risk Factors for Treatment-Related Death Associated with Chemotherapy and Thoracic Radiotherapy for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2012, 7(1):177-82.
  - 25) Ito M, Niho S, Nihei K, Yoh K, Ohmatsu H, Ohe Y. Risk factors associated with fatal pulmonary hemorrhage in locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *BMC Cancer*. 2012, 20;12-27.
  - 26) Yano S, Yamada T, Takeuchi S, Tachibana K, Minami Y, Yatabe Y, Mitsudomi T, Tanaka H, Kimura T, Kudoh S, Nokihara H, Ohe Y, Yokota J, Uramoto H, Yasumoto K, Kiura K, Higashiyama M, Oda M, Saito H, Yoshida J, Kondoh K, Noguchi M. Hepatocyte Growth Factor Expression in EGFR Mutant Lung Cancer with Intrinsic and Acquired Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in a Japanese Cohort. *J Thorac Oncol*. 2011, 6(12):2011-7.
  - 27) Naito Y, Kubota K, Ohmatsu H, Goto K, Niho S,

- Yoh K, Ohe Y. Phase II study of nedaplatin and docetaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung. *Ann Oncol*. 2011, 22(11):2471-5.
- 28) Katori N, Sai K, Saito Y, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Yomota C, Kawanishi T, Nishimaki-Mogami T, Naito M, Sawada JI, Kunitoh H, Nokihara H, Sekine I, Ohe Y, Yoshida T, Matsumura Y, Saijo N, Yamamoto N, Okuda H, Tamura T. Genetic variations of orosomucoid genes associated with serum alpha-1-acid glycoprotein level and the pharmacokinetics of paclitaxel in Japanese cancer patients. *J Pharm Sci*. 2011, [Epub ahead of print]
- 29) Nyberg F, Ogiwara A, Harbron CG, Kawakami T, Nagasaka K, Takami S, Wada K, Tu HK, Otsuji M, Kyono Y, Dobashi T, Komatsu Y, Kihara M, Akimoto S, Peers IS, South MC, Higebottam T, Fukuoka M, Nakata K, Ohe Y, Kudoh S, Clausen IG, Nishimura T, Marko-Varga G, Kato H. Proteomic biomarkers for acute interstitial lung disease in gefitinib-treated Japanese lung cancer patients. *PLoS One*. 2011, 6(7):e22062.
- 30) Nyberg F, Barratt BJ, Mushiroda T, Takahashi A, Jawaid A, Hada S, Umemura T, Fukuoka M, Nakata K, Ohe Y, Kato H, Kudoh S, March R, Nakamura Y, Kamatani N. Interstitial lung disease in gefitinib-treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer: genome-wide analysis of genetic data. *Pharmacogenomics*. 2011, 12(7):965-75.
- 31) Niho S, Kubota K, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Nihei K, Ohe Y, Nishiwaki Y. Clinical Outcome of Small Cell Lung Cancer with Pericardial Effusion but without Distant Metastasis. *J Thorac Oncol*. 2011, 6(4):796-800.
- 32) Suyama K, Naito Y, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Nishiwaki Y, Ohe Y. Development of Cushing's Syndrome During Effective Chemotherapy for Small Cell Lung Cancer. *Intern Med*. 2011, 50(4):335-8.
- 33) 22. Shiraishi K, Kohno T, Tanai C, Goto Y, Kuchiba A, Yamamoto S, Tsuta K, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Ohe Y, Tamura T, Yokota J, Kunitoh H. Association of DNA Repair Gene Polymorphisms With Response to Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2010, 28: 4945-4952.
- 34) 21. Yoh K, Kenmotsu H, Yamaguchi Y, Kubota K, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, Ohe Y, Saijo N, Nishiwaki Y. Severe interstitial lung disease associated with amrubicin treatment. *J Thorac Oncol* 2010, 9: 1435-1438.
- 35) Sai K, Saito Y, Tatewaki N, Hosokawa M, Kaniwa N, Nishimaki-Mogami T, Naito M, Sawada J, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Tamura T, Yamada Y, Ohe Y, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Matsumura Y, Saijo N, Okuda H. Association of carboxylesterase 1A genotypes with irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2010, 70: 222-233.
- 36) Ichinose Y, Seto T, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yamada Y, Takeda K, Saijo N, Hotta T. Randomized phase 2 dose-finding study of weekly administration of darbepoetin alpha in anemic patients with lung or ovarian cancer receiving multicycle platinum-containing chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2010, 40: 521-529.
- 37) Tanai C, Yamamoto N, Ohe Y, Takahashi T, Kunitoh H, Murakami H, Yamamoto N, Nakamura Y, Nokihara H, Shukuya T, Baldwin JR, Koshiji M, Tamura T. A phase I study of enzastaurin combined with pemetrexed in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010, 7: 1068-1074.
- 38) Kohno T, Kunitoh H, Shimada Y, Shiraishi K, Ishii Y, Goto K, Ohe Y, Nishiwaki Y, Kuchiba A, Yamamoto S, Hirose H, Oka A, Yanagitani N, Saito R, Inoko H, Yokota J. Individuals susceptible to lung adenocarcinoma defined by combined HLA-DQA1 and TERT genotypes. *Carcinogenesis* 2010, 5: 834-841.
- 39) Yamada K, Nakao M, Fukuyama C, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Ohki E, Hashimoto J, Tamura T. Phase I study of TLR9 agonist PF-3512676 in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci* 2010, 101: 188-195.
- 40) Sai K, Saito Y, Maekawa K, Kim SR, Kaniwa N, Nishimaki-Mogami T, Sawada JI, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Matsumura Y, Ohtsu A, Saijo N, Minami H. Additive effects of drug transporter genetic polymorphisms on irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics in Japanese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010, 66: 95-105.
- 41) 大江裕一郎、加藤晃史、堀之内秀仁編。ガイドラインには載っていない肺がん Practical Treatment. 株式会社メジカルビュー社、東京 2014.
- 42) 大江裕一郎、落合由美、松丸 礼編。がん患者さんのための国がん東病院レシピ。法研、東京 2013.
- 43) 大江裕一郎、新海 哲、高橋俊二編。Oncologic Emergency がん救急マニュアル。株式会社メジカルビュー社、東京 2011.
- 44) 大江裕一郎。脳転移に対する局所治療。大江裕一郎、加藤晃史、堀之内秀仁編。ガイドラインには載っていない肺がん Practical Treatment. 株式会社メジカルビュー社、東京 2014
- 45) 大江裕一郎。エビデンスの乏しい肺がん治療の考え方。大江裕一郎、加藤晃史、堀之内秀仁編。ガイドラインには載っていない肺がん Practical Treatment. 株式会社メジカルビュー

- 一社、東京 2014
- 46) 池村辰之助、大江裕一郎. EDの治療方針を教えてください(PS3,4ではどうしていますか?) 弦間昭彦編著 弦間昭彦編. 肺癌診療Q&A. 第2版 中外医学社、東京、pp214-217、2013
  - 47) 梅村茂樹、大江裕一郎. 肺癌治療の方針と概要. 西條長宏、加藤治文編. インフォームドコンセントのための図説シリーズ 肺癌 改訂4版. 医薬ジャーナル社、大阪、pp78-83、2011
  - 48) 嶋田善久、大江裕一郎. EDの治療方針を教えてください. 弦間昭彦編. 肺癌診療Q&A. 中外医学社、東京、pp113-116、2011
  - 49) 大江裕一郎. 心タンポナーデ. 大江裕一郎ほか編. Oncologic Emergency がん救急マニュアル. 株式会社メジカルビュー社、東京、pp52-56、2011
  - 50) 塩澤利博、大江裕一郎. 非小細胞肺癌の維持化学療法. 永井厚志ほか編. Annual Review 呼吸器. 中外医学社、東京、pp256-261、2010
  - 51) 嶋田善久、大江裕一郎. IP療法は初回化学療法の標準治療とみなしうるか? 西條長宏監修. EBM がん化学療法・分子標的治療法. 中外医学社、東京、pp242-245、2010
  - 52) 堀之内秀仁、大江裕一郎. 承認済および臨床試験中の分子標的治療薬 小分子物質 mTOR阻害薬. 西條長宏編. インフォームドコンセントのための図説シリーズ 分子標的治療薬. 医薬ジャーナル社、大阪、pp106-109、2010
  - 53) 堀之内秀仁、大江裕一郎. 承認済および臨床試験中の分子標的治療薬 小分子物質 mTOR阻害薬. 西條長宏編. インフォームドコンセントのための図説シリーズ 分子標的治療薬. 医薬ジャーナル社、大阪、pp106-109、2010
  - 54) 内藤陽一、大江裕一郎. 術前術後補助化学療法 永井厚志、巽 浩一郎ほか編. Annual Review 2010 呼吸器. 中外医学社、東京、pp244-250、2010.
  - 55) 大江裕一郎. 重要性を増す腫瘍内科医の役割と腫瘍内科学の教育. 新医療 41(2): 19, 2014.
  - 56) 杉山栄理、梅村茂樹、大江裕一郎. 高齢者・PS不良肺癌の化学療法 小細胞肺癌 日本臨床 71 : 575-580, 2013.
  - 57) 大江裕一郎. EGFR遺伝子変異例にEGFR-TKIを一次治療で使用すべき cons 呼吸器内科 23: 293-299, 2013.
  - 58) 大江裕一郎. 肺癌薬物療法の進歩と展望 腫瘍内科 11: 1-6, 2013.
  - 59) 森瀬昌宏、大江裕一郎. 肺癌. プロフェッショナルがんナーシング 2: 42-51, 2012.
  - 60) 西條長宏、光富徹哉、大江裕一郎. イレッサの軌跡に学ぶ肺癌分子標的薬治療の未来 日経メディカCancer Review 3: 29-37, 2012.
  - 61) 大江裕一郎. 血管新生阻害薬のバイオマーカーは切り札か、徒労か? 腫瘍内科 9: 479-483, 2012.
  - 62) 高橋明子、梅村茂樹、大江裕一郎. 肺癌の維持療法のエビデンスとその活用法. Medical Practice 29: 1020-1023, 2012.
  - 63) 米村雅人、秋田賢宏、鈴木真也、後藤功一、田原 信、大津 敦、大江裕一郎、毛利公則、和泉啓司郎. シスプラチン投与時における制吐効果に関する後方視的検討. 癌と化学療法 38: 1155-1158, 2011.
  - 64) 大江裕一郎. わが国における国際共同臨床試験(企業治験および研究者主導試験)の現状と問題点 2) 肺癌. 腫瘍内科 7: 254-259, 2011.
  - 65) 貫和敏博、加藤晃史、田口善夫、弦間昭彦、酒井文和、大江裕一郎. ゲフィチニブによる薬剤性間質性肺炎の管理 一般内科医への解説. 日本胸部臨床 69: 537-551, 2010.
  - 66) 山根由紀、大江裕一郎. ペメトレキセド. PharmaMedica 28: 17-21, 2010.
  - 67) 大江裕一郎. 癌化学療法の基本理念と副作用. 臨床泌尿器科 64: 455-459, 2010.
2. 学会発表
    - 1) 大江裕一郎(シンポジウム) 肺癌に対する分子標的治療の現状と展望 第58回日本口腔外科学会総会・学術大会福岡 2013年10月
    - 2) Ohe Y. Current status of lung cancer treatment in Japan The 6<sup>th</sup> Annual Meeting of Korean Association for Clinical Oncology Seoul November 2013
    - 3) 大江裕一郎(特別企画) Best of WCLC2013 第54回日本日本肺癌学会総会 東京 2013年11月
    - 4) 大江裕一郎(シンポジウム) General Trends and Ongoing Studies of Lung Cancer in the World Ongoing Clinical Trials in Japan、第53回日本肺癌学会総会、岡山、2012年11月
    - 5) 大江裕一郎(シンポジウム) 分子標的治療のイノベーションと患者アクセス、第50回日本癌治療学会学術セミナー、横浜、2012年10月
    - 6) 大江裕一郎(ワークショップ) 分子標的治療薬との併用の可能性、第27回日本肺癌学会ワークショップ、横浜、2012年7月
    - 7) 大江裕一郎(シンポジウム) 「緩和ケア」をつたえる難しさ、第17回日本緩和医療学術大会、神戸、2012年6月
    - 8) 大江裕一郎(シンポジウム) エビデンスに



基づいたEGFR-TKIの使い方、第52回日本呼吸器学会学術講演会、神戸、2012年4月

- 9) 大江裕一郎（ワークショップ） 高齢者進行非小細胞肺癌に対するドセタキセル（DOC）とドセタキセル・シスプラチン（CDDP）併用を比較する第Ⅲ相試験（JCOG0803/WJOG4307L）、第9回日本臨床腫瘍学会学術集会、横浜、2011年7月
- 10) 大江裕一郎（Year in Review） 抗体、第15回日本がん分子標的治療学会、東京、2011年6月
- 11) 大江裕一郎（シンポジウム） 非小細胞肺癌に対する分子標的治療の新展開、第48回日本癌治療学会総会、京都、2010年10月
- 12) 大江裕一郎（パネルディスカッション） 腫瘍学教育の現状と展望 医学教育モデル・コア・カリキュラムと卒後教育カリキュラム、第42回日本医学教育学会大会、東京、2010年7月
- 13) 大江裕一郎（共同企画） 進行期肺癌 維持療法とセカンドライン以降、第50回日本呼吸器学会学術講演会、京都、2010年4月

#### G：知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

### Ⅲ. 分担研究報告

## 高度進行胃癌化学療法奏効例に対する安全な手術法の開発に関する研究

研究分担者 木下 平 愛知県がんセンター総長

### 研究要旨

高度進行胃癌症例に対しては、全身化学療法が第一選択となることが多いが、化学療法のみで根治が得られることはまれである。過去の高度進行胃癌化学療法奏効後手術症例に関する検討の結果、現時点では高度進行胃癌化学療法奏効後に根治切除ができる症例は極めて少なく、その予後も不良であった。StageIV胃癌治療例430例について見ると、組織型分化型、奏効度CR/PR、奏効期間90日以上、などの症例で、より原発巣切除の効果が大きい傾向にあった。肝、リンパ節、腹膜などの各転移因子による治療成績、胃切除の意義を検討すると、各転移因子によって、治療成績、胃切除の意義は大きな差はなかったため、StageIVとなる因子を考慮することなく、全体を対象として化学療法奏効後の外科的切除の意義を検討する臨床第II相試験のプロトコール作成を終了、倫理審査を経て、症例集積を開始したところであり、今後の症例集積が期待される。

### A. 研究目的

高度進行胃癌症例に対しては、全身化学療法が第一選択となることが多いが、化学療法のみでは根治が得られることはまれである。切除不能胃癌が化学療法により切除可能となった場合には、切除により長期生存が期待されるが、その切除の適応、安全性、効果についての情報はほとんどない。本研究は、高度進行胃癌化学療法奏効例に対する、安全で有効な手術療法の開発を目的とする。

### B. 研究方法

国立がん研究センター東病院における1992年～2008年の高度進行胃癌化学療法奏効後手術症例について検討し、高度進行胃癌化学療法奏効例に対する手術における問題点を明らかとするとともに、2001年～2008年の愛知県がんセンター中央病院におけるStageIV胃癌治療症例について、高度進行胃癌症例における手術の意義を検討、併せて肝転移(H)、リンパ節転移(N)、腹膜転移(P)など、StageIVとなる因子別にも、全体の生存成績、それぞれの因子別の胃切除例、非切除例の生存成績を比較することにより、高度進行胃癌化学療法奏効例に対する手術療法の対象となりうる症例を検討した上で、高度進行胃癌化学療法奏効例に対する手術療法の意義について前向きに検討する臨床第II相試験のプロトコールを作成した。

（倫理面への配慮）

研究で得られたデータはすべて統計学的に集計され処理されるため、患者個人の名前が公表され

ることはない。前向き臨床試験は、施設IRBの承認を得て、実施しており、倫理面にも十分に配慮している。

### C. 研究結果

国立がん研究センター東病院において、化学療法奏効後に根治を目指した手術を行った症例は1992年7月～2008年12月までに17例に過ぎず、同期間の初発胃癌開腹例3222例の0.5%に過ぎなかった。更に、このうち実際に根治切除が可能であった症例は6例に過ぎず、同時期の、一般に予後不良とされるスキルス胃癌に対する計画的術前化学療法症例と比較すると、その治療成績も不良であった(図1)。

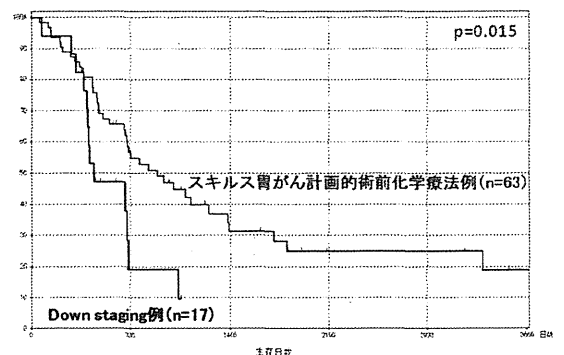


図1 化学療法奏効後手術症例の治療成績

愛知県がんセンターの化学療法施行患者データベースの2001年4月～2008年7月のStageIV胃癌治療例430例について見てみると、原発巣切除ありの症例で有意に予後良好ではあったが、5年以上の

長期生存割合は両者で大きな差はなかった(図2)。年齢、性別、PS、転移部位数、組織型、化療Regime、ファーストライン治療の奏効度、奏効期間別に、原発巣切除例に対する非切除例のハザード比を比較検討すると、組織型分化型、奏効度CR/PR、奏効期間90日以上、などの症例で、より原発巣非切除・切除のハザード比が大きい傾向にあった(図3)。

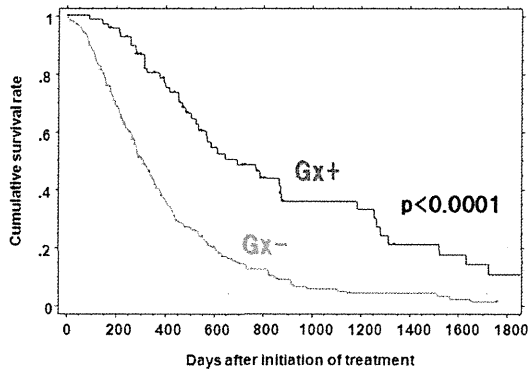


図2 StageIV R2症例原発巣切除有無別生存曲線

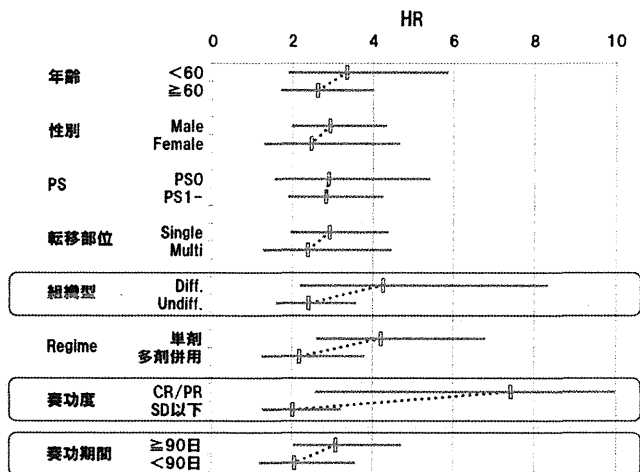


図3 各因子の胃切除別生存曲線に及ぼす影響

実際に、奏効度PR以上、あるいはSD/分化型/奏効期間90日以上を満たす85例について、非切除例と切除例の予後を年齢、性別、転移部位個数、PSによるmatched-pair analysisを用いてretrospectiveに解析すると、非切除例の3年生存23%に対し、切除例では61%と良好であった(図4)。

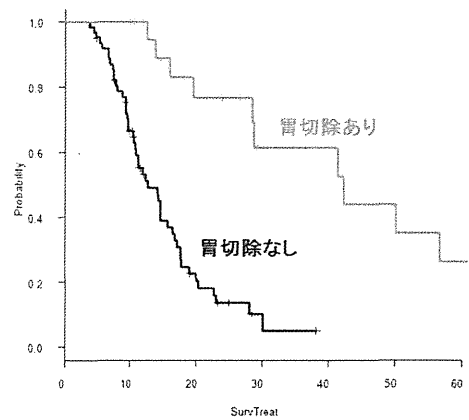


図4 PR以上 or SD/分化型/奏効期間90日以上症例の胃切除有無別生存曲線

単一因子のみのStageIV R2症例について検討すると、H症例では長期生存は少なく、N/P症例で多く少数の長期生存を認めたが、MSTはそれぞれH/N/Pが393日/314日/436日と大きな差を認めなかった(図5)。

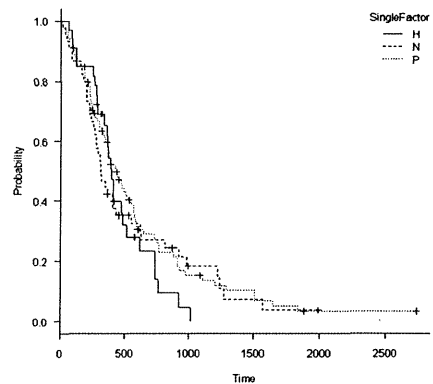


図5 StageIV R2 単一因子症例の因子別生存曲線

各因子別に胃切除の有無による生存成績の差について検討すると、H因子では胃切除例/非切除例のMSTが841/366日、N因子では982/302日、P因子では579/374日と、どの因子においても胃切除群の予後が良好であり、各因子別に大きな差を認めなかった(図6)。

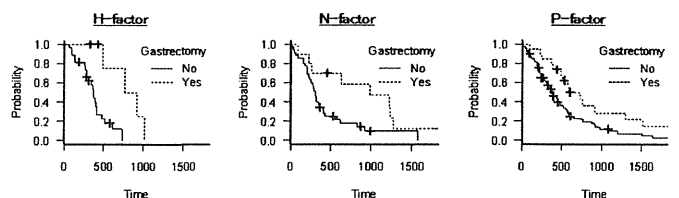


図6 StageIV R2症例の胃切除有無別生存曲線

以上の検討を踏まえ、高度進行胃癌化学療法奏効例に対する手術療法の意義について検討する臨床第II相試験のプロトコールを作成、試験を開始